



Jueves 19 de octubre de 2006

Mesa redonda:

“Uso racional de medicamentos”

Moderador:

José Mengual Gil

Pediatra, CS Oliver, Zaragoza.

■ **La resistencia a antibióticos:
un problema pediátrico**

José Campos Marqués

Laboratorio de Antibióticos. Centro Nacional
de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Majadahonda, Madrid.

■ **Alertas y reacciones adversas
de medicamentos**

Alfonso Rodríguez Pascual

División de Farmacoepidemiología
y Farmacovigilancia. Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios.

■ **Uso racional de fármacos.
Influencias y conflictos
en la prescripción**

Alfredo Cano Garcinuño

Pediatra, CS Villamuriel de Cerrato, Palencia.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Campos Marqués J. La resistencia a antibióticos:
un problema pediátrico. En: AEPap ed. Curso de
Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Edi-
ciones; 2006. p. 61-7.



La resistencia a antibióticos: un problema pediátrico

José Campos Marqués

Laboratorio de Antibióticos. Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

jcampos@isciii.es

RESUMEN

La resistencia a antibióticos es un problema particularmente importante en pediatría porque: 1) en los primeros años de vida se concentra la mayoría de infecciones respiratorias víricas y bacterianas; 2) algunos de los patógenos que causan infecciones pediátricas como neumococo, *S. pyogenes* y *H. influenzae* presentan tasas elevadas de resistencia a las más importantes familias de antibióticos y 3) porque en los cinco primeros años de la vida se produce la mayor exposición a antibióticos de toda la población. Algunas medidas de contención, tales como la vacunación contra bacterias muy resistentes (neumococo, *H. influenzae* serotipo b), el uso de guías terapéuticas y las campañas públicas de información y uso prudente, pueden tener un impacto considerable en la disminución de los niveles de resistencia y en la circulación de cepas resistentes. La amplia diseminación de la resistencia a antibióticos en pediatría y la cada vez menor disponibilidad de nuevos antibióticos aconsejan incorporar necesariamente en la toma de decisiones terapéuticas el riesgo de generar y diseminar resistencia a los antibióticos.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la resistencia a los antibióticos se ha transformado en un problema clínico, microbiológico, epidemiológico y, en definitiva, de salud pública. Numerosos estudios sugieren que el principal determinante del aumento y la diseminación de la resistencia es el mal uso y abuso de los antibióticos. La era dorada de los antibióticos, en la que continuamente aparecían nuevas familias de éstos, se ha dado por finalizada hace tiempo. Cada vez hay menos antibióticos eficaces disponibles y más resistencias bacterianas a ellos.

Todo indica que la resistencia a antibióticos es un problema particularmente importante en pediatría¹⁻²⁰ porque en los primeros años de vida se concentra la mayoría de infecciones respiratorias víricas y bacterianas, porque algunos de los patógenos que causan infecciones pediátricas como son neumococo, *H. influenzae* y *S. pyogenes* presentan tasas elevadas de resistencia a las más importantes familias de antibióticos como betalactámicos y macrólidos y, además, porque en los cinco primeros años de la vida se produce la mayor exposición a antibióticos de toda la población.

RESISTENCIA Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

Mayor uso de antibióticos en la comunidad

El mayor consumo de antibióticos se produce en la comunidad (alrededor del 90% del total) y, dentro de ésta, en torno al 85% se destina a tratar procesos respiratorios. Sin embargo, la mayor parte de los procesos respiratorios observados en pacientes comunitarios son de origen vírico, especialmente en niños de menos de 5 años de edad. Mientras que tratar un proceso vírico con un antibiótico de amplio espectro por vía oral carece de utilidad y somete al paciente a unos riesgos de alergias y toxicidad innecesarios, el impacto ecológico sobre la flora respiratoria e intestinal es considerable ya que el antibiótico eliminará las bacterias sensibles y permitirá el crecimiento y la colonización de las bacterias resistentes.

En Europa, los países más consumidores de antibióticos (Francia, España y Grecia) consumen hasta tres veces más que los menos consumidores (Holanda y los países nórdicos)²¹; ello es improbable que pueda ser atribuido en su totalidad a diferencias en la prevalencia de determinadas infecciones bacterianas. En general, en Europa existe un patrón nort-sur tanto de consumo de antibióticos como de resistencia a éstos. Mientras que el consumo de antibióticos en el hospital no presenta grandes diferencias entre distintos países, es en el uso y el consumo en la comunidad donde se observan las mayores diferen-

cias y donde, en consecuencia, las intervenciones son más eficaces.

Patógenos pediátricos: más resistentes a los antibióticos

En relación con Europa y otros países occidentales, España presenta registros muy desfavorables de resistencia, especialmente en patógenos comunitarios de especial incidencia en infecciones pediátricas como son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes*.

Así, en el período 2001-2005 la resistencia global a penicilina en neumococo fue del 45,6% en niños de 5 años o menores en comparación con el 29,2% en el resto de la población según datos del *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS)-España (www.rivm.nl/earss), en cepas invasivas; algo similar ocurre con la resistencia a macrólidos ya que el 37,4% de los neumococos fue resistente a eritromicina en niños de 5 años o menores en comparación con el 23,2% en edades superiores.

Asimismo, en términos generales, el 25% de las cepas de *S. pyogenes* es resistente a macrólidos en España tanto en niños como en adultos, aunque con variaciones regionales importantes²². La resistencia de *H. influenzae* a aminopenicilinas mediante producción de betalactamasa fue del 19,8% en adultos y del 22,2% en niños, mientras que la resistencia debida a modificaciones en la *penicillin-binding protein* (PBP)³, fenotipo *Beta-lactamase-negative ampicillin resistance* (BLNAR) fue del 3,7% en adultos y del 4,5% en niños²².

En España, la resistencia a penicilina, por un lado, y a penicilina combinada con resistencia simultánea a macrólidos en cepas de neumococo invasivas, por otro, se encuentra entre las más elevadas de Europa según el programa EARSS (figuras 1 y 2).

Hay evidencias de que un porcentaje elevado de las prescripciones de antibióticos son innecesarias e inadecuadas en general y, en particular, en países con elevados

Figura 1. Proporción de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina en los países europeos según la base de datos EARSS en 2004 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

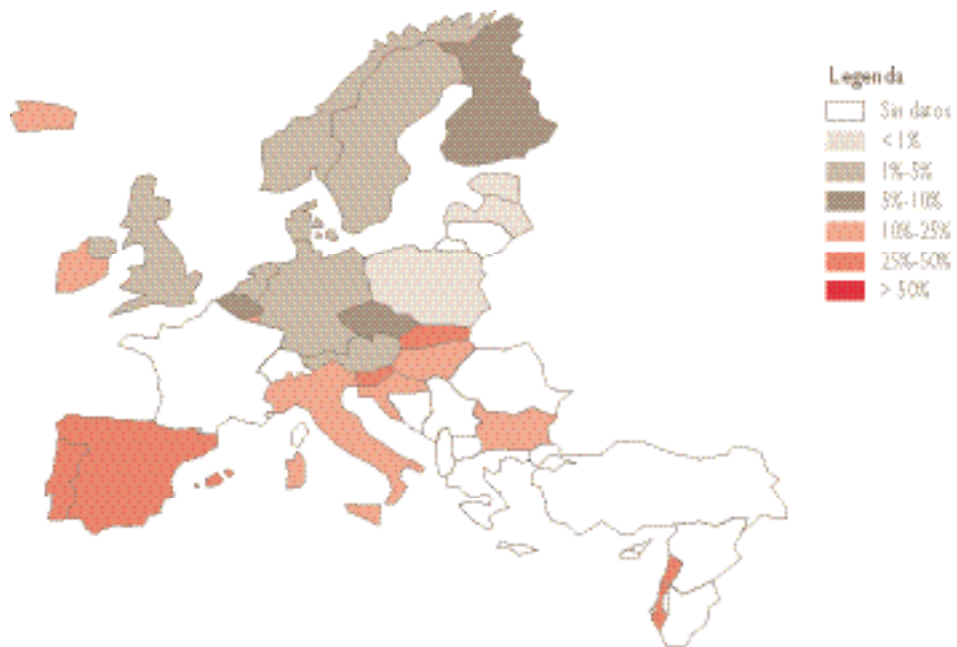
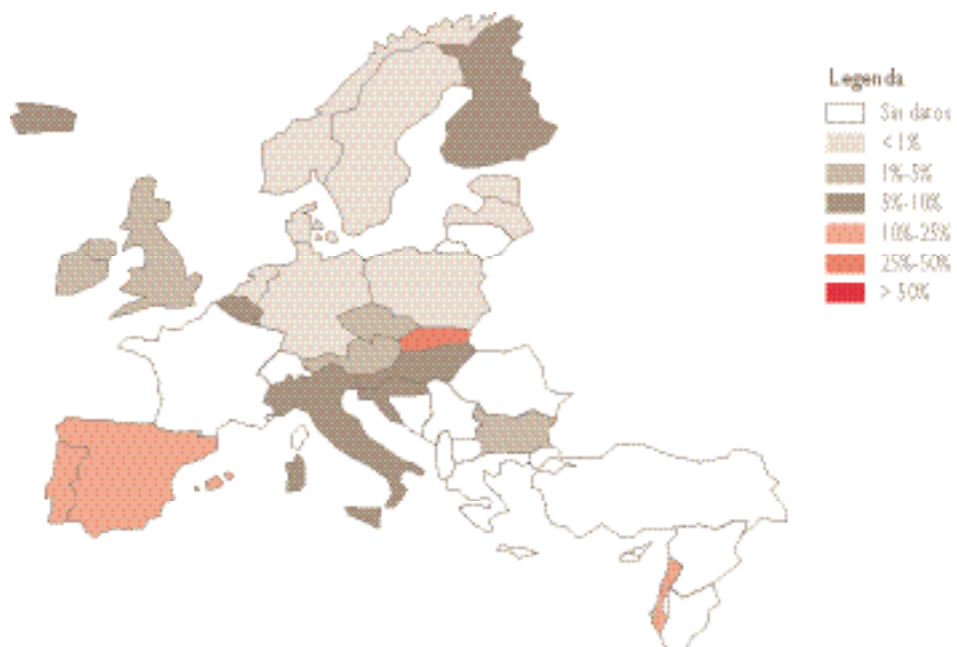


Figura 2. Proporción de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y eritromicina en los países europeos según la base de datos EARSS en 2004 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).



niveles de consumo como es España. Este hecho se agrava si se tiene en cuenta que en España la automedicación indiscriminada con antibióticos (venta de antibióticos sin receta médica) es muy elevada, especialmente con relación a otros países de su entorno.

Mayor utilización de antibióticos en pediatría

Diversos estudios demuestran que los niños de hasta 5 años de edad son el grupo de la población más expuesto al uso de antibióticos. Así, en un estudio realizado en Italia¹, el 52,9% de los niños entre 1 y 14 años de edad había recibido al menos un antibiótico en un solo año; este porcentaje disminuyó con la edad ya que el 70,4% de los niños entre 1 y 2 años de edad recibió un antibiótico en contraste con el 35,8% en los de más de 10 años¹. El consumo puede ser muy variable entre diferentes países. Así, en un estudio comparativo entre dos regiones similares de Italia y Dinamarca se observó que las diferencias más marcadas entre el consumo de la población ocurrían en pediatría ya que los niños italianos recibieron hasta cuatro veces más de antibióticos que los daneses mientras que las diferencias en el resto de la población fueron escasas².

Población pediátrica: objetivo primario de las campañas de uso de antibióticos

Datos similares respecto al consumo concentrado en los primeros años de vida se han obtenido en Francia, dentro de una campaña para disminuir el uso de antibióticos en la población (figura 3). En este país, el consumo alcanzó sus valores máximos en los tres primeros años de vida para disminuir después progresivamente y estabilizarse después. Por esta razón, los pediatras y los padres fueron objeto de una atención especial a la hora de planificar la campaña de contención de uso; se obtuvo una disminución importante del consumo en dos inviernos consecutivos (figura 3) que fue del 23% en niños de menos de 15 años (figura 4). Este descenso se observó en todas las familias de antibióticos, sobre todo en betalactámicos y macrólidos, excepto por un pequeño repunte en el uso de quinolonas.

Factores asociados a la resistencia. Reservorios

Existe una gran preocupación por la progresiva pérdida de eficacia de los antibióticos. Las bacterias han desarrollado complejos mecanismos genéticos de resistencia a éstos que son a su vez favorecidos y seleccionados con el uso indiscriminado en medicina humana y veterinaria. Con frecuencia, la resistencia se asocia a otros factores que potencian más su diseminación como es su asociación con determinados mecanismos de virulencia como ocurre en *S. aureus*.

Instituciones cerradas como los hospitales y las residencias de ancianos y crónicos son excelentes reservorios para el desarrollo de nuevas resistencias y su diseminación. Las barreras entre estas instituciones y la comunidad son cada vez más débiles por lo que patógenos muy resistentes (*E. coli* multirresistente, *S. aureus* resistente a meticilina y otros antibióticos, por ejemplo), tradicionalmente confinados en hospitales, hace tiempo que se encuentran con facilidad en pacientes comunitarios. Con frecuencia, los pacientes se vuelven además portadores sanos asintomáticos de bacterias multirresistentes.

MEDIDAS DE CONTENCIÓN

Algunas medidas pueden tener un impacto considerable en los niveles de resistencia, como es el uso masivo de las vacunas conjugadas en pediatría, primero contra *H. influenzae* serotipo b y, después, contra *S. pneumoniae*²³ (figura 5). La actuación crítica y selectiva en el uso de antimicrobianos por parte de los médicos de asistencia primaria y pediatras, siguiendo las recomendaciones de las guías y los protocolos clínicos, así como la educación de la población por parte de todos los profesionales sanitarios y las autoridades sanitarias, son factores clave para contener el grave problema de la resistencia en España.

CONCLUSIONES

La extensa diseminación de la resistencia a antibióticos en pediatría aconseja introducir cambios mucho más pru-

Figura 3. Uso de antibióticos según la edad de la población y efecto de las campañas de contención en Francia. (www.caducee.net/Communique/22102004/2210200410antibiotiques02.asp)

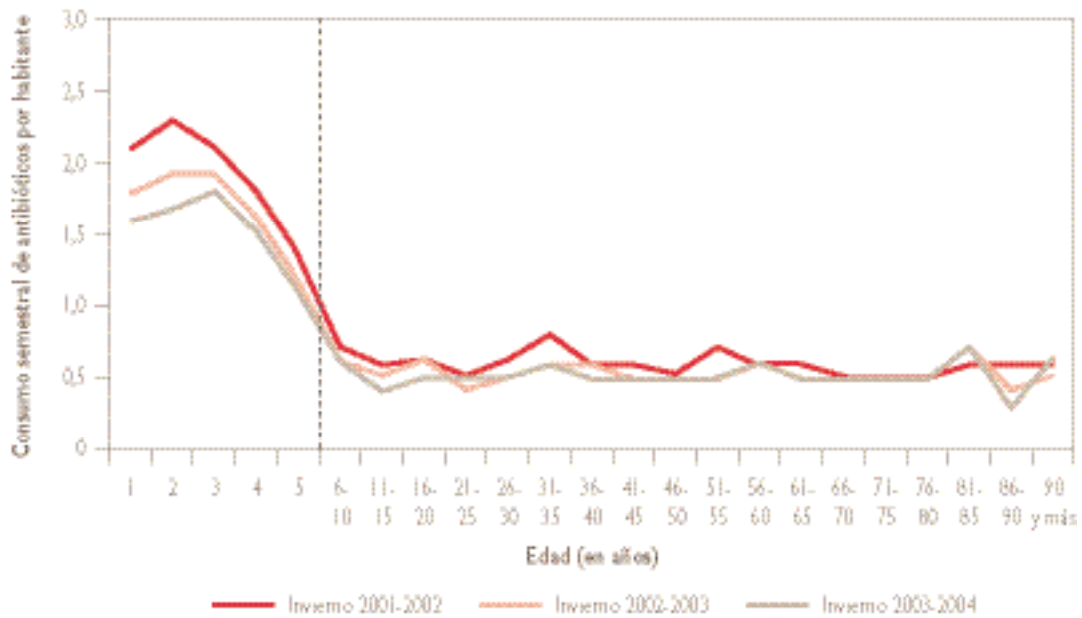
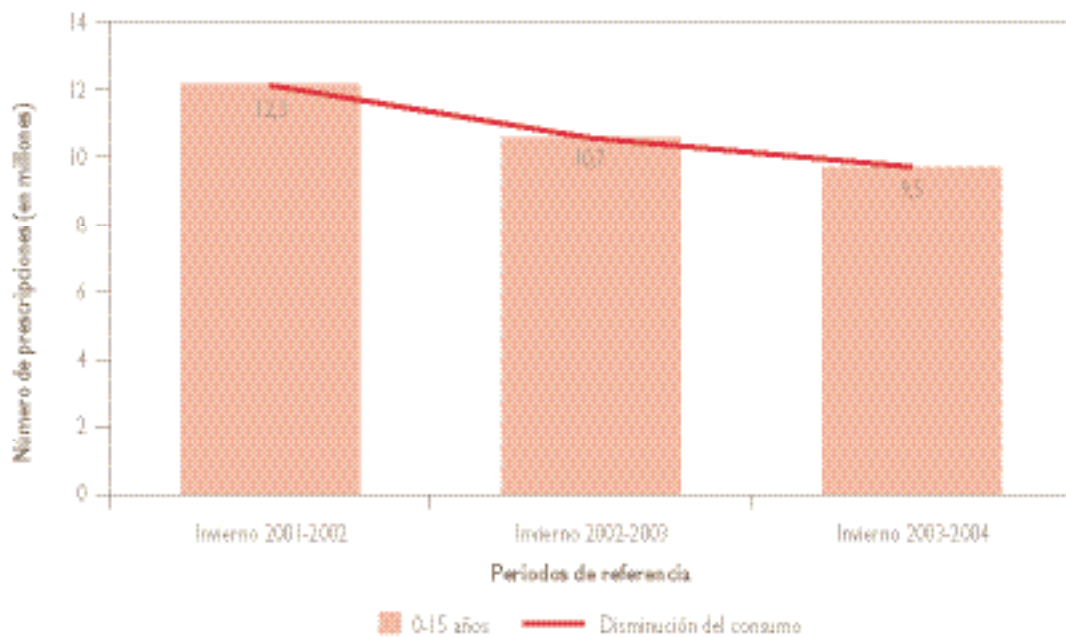


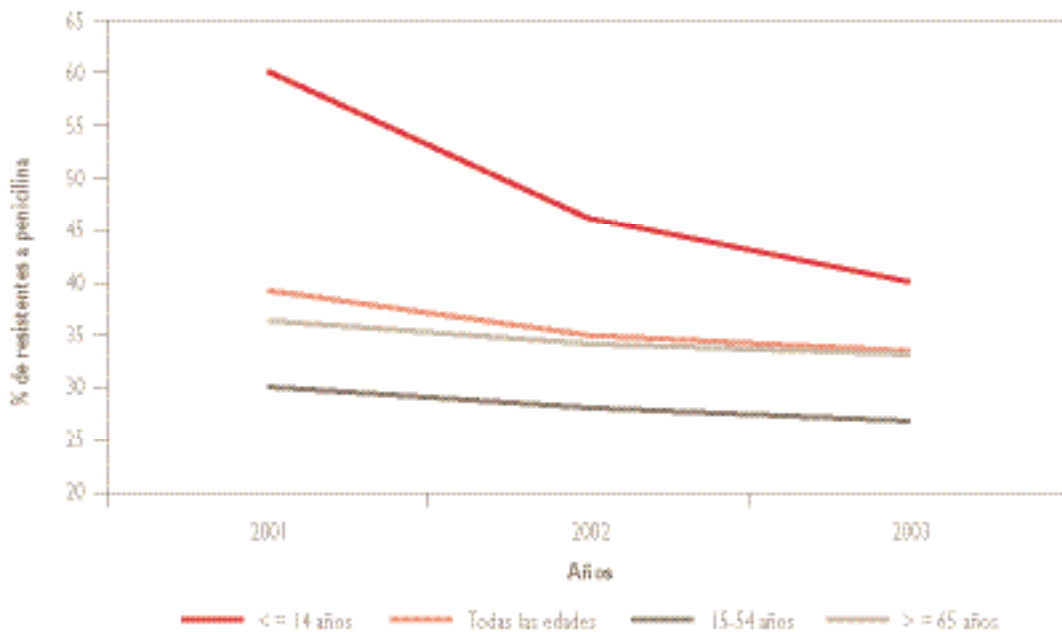
Figura 4. Disminución del consumo de antibióticos en niños menores de 15 años en Francia tras las campañas de contención de uso de éstos.



dentes en su prescripción, tales como utilizarlos sólo cuando son útiles para el paciente, teniendo en cuenta los posibles patógenos bacterianos implicados y los niveles de resistencia de cada área, con el mínimo impacto posible sobre la flora respiratoria e intestinal y en las dosis y dura-

ción adecuadas para asegurar la eficacia, la tolerancia y la adherencia al tratamiento. Las medidas educativas sobre el uso prudente dirigidas al personal sanitario médico y farmacéutico así como a la población general incluyendo los padres de los niños son muy recomendables.

Figura 5. Disminución de las tasas de resistencia a penicilina en neumococos causantes de enfermedad invasiva en niños en España (datos del autor, referencia 23).



Bibliografía

1. Resi D, Milandri M, Moro ML, Emilia Romagna study group on the use of antibiotics in children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:282-6.
2. Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:989-97.
3. Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:333-7.
4. Borgnolo G, Simon G, Francescutti C, Lattuada L, Zanier L. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta Paediatr.* 2001;90:1316-20.
5. Hahn GH, Koch A, Melbye M, Molbak K. Pattern of drug prescription for children under the age of four years in a population in Greenland. *Acta Paediatr.* 2005;94:99-106.
6. Fagnani F, German-Fattal M. Antibiotic prescribing patterns of French GPs for upper respiratory tract infections: impact of fusafungine on rates of prescription of systemic antibiotics. *Am J Respir Med.* 2003;2:491-8.
7. Halasa NB, Griffin MR, Zhu Y, Edwards KM. Decreased number of antibiotic prescriptions in office-based settings from 1993 to 1999 in children less than five years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1023-8.
8. Otters HB, Van der Wouden JC, Schellevis FG, Van Suijlekom-Smit LW, Koes BV. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:361-6.
9. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions

- of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12:113-20.
10. Clavenna A, Rossi E, Berti A, Pedrazzi G, De Rosa M, Bonati M, ARNO Working Group. Inappropriate use of anti-asthmatic drugs in the Italian paediatric population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:565-9.
 11. Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Multiple prescriptions of antibiotics for children aged 0 to 5 years in relation to type of antibiotic. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44:839-42.
 12. Gagliotti C, Morsillo F, Resi D, Milandri M, Moro ML. A three-year population-based study of antibiotic treatments for children. *Acta Paediatr.* 2005;94:1502-4.
 13. Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:417-25.
 14. Ashworth M, Latinovic R, Charlton J, Cox K, Rowlands G, Gulliford M. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the General Practice Research Database. *J Public Health (Oxf).* 2004;26:268-74.
 15. Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:92-5.
 16. Kozyrskyj AL, Carrie AG, Mazowita GB, Lix LM, Klassen TP, Law BJ. Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: not all antibiotics, not all children. *CMAJ.* 2004;171:133-8.
 17. Thrane N, Sorensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr.* 1999; 88:1131-6.
 18. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 2005;294:2315-22.
 19. Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Socio-economic factors and prescription of antibiotics in 0- to 2-year-old Danish children. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51: 683-9.
 20. Marchetti F, Ronfani L, Nibali SC, Tamburlini G; Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:679-84.
 21. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-87.
 22. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R, García de Lomas J, Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965-72.
 23. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J, Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5571-7.